

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194235

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)IntCl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/535	A B R	7252-4C		
	A B S			
	A D D			
	A D S			
31/54	A A F	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4(全 21 頁) 最終頁に続く

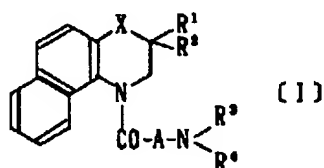
(21)出願番号	特願平4-226344	(71)出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22)出願日	平成4年(1992)7月9日	(72)発明者	大関 正勝 埼玉県川越市伊勢原町3丁目1番地116
(31)優先権主張番号	特願平3-276092	(72)発明者	古田土 真一 埼玉県鴻巣市大字滝馬室1131番地15
(32)優先日	平3(1991)7月25日	(72)発明者	安田 公助 埼玉県鴻巣市赤見台2丁目2番21-103号
(33)優先権主張国	日本(JP)	(72)発明者	工藤 幸司 埼玉県浦和市西堀3丁目16番26号405
		(72)発明者	前田 賀代子 大阪府大阪市鶴見区今津中5-8-10
		(74)代理人	弁理士 中嶋 正二

(54)【発明の名称】 中枢性カルシウム拮抗剤

(57)【要約】

【構成】

式



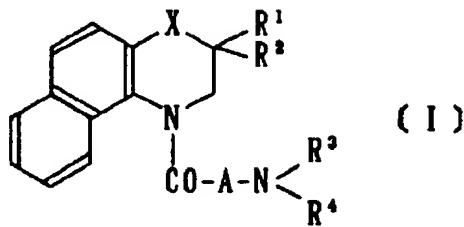
(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は水素原子又は低級アルキル基等、Aは低級アルキレン基、Xは硫黄原子又は酸素原子、 $R^3$  及び  $R^4$  は低級アルキル基等を表す。)で示されるチアジン(又はオキサジン)誘導体又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる中枢性カルシウム拮抗剤。

【効果】 本発明の有効成分であるチアジン(又はオキサジン)誘導体は、優れた中枢性カルシウム拮抗作用を示し、虚血性脳障害、脳神経細胞障害に基づく後遺症、けいれん及び/又はてんかんの治療・予防に有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕

【化1】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なって、1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) シクロアルキル基、4) 置換もしくは非置換フェニル基、5) 置換もしくは非置換フェニル基で置換された低級アルキル基、又は6) 含硫もしくは含酸素複素単環式基を表し、Aは低級アルキレン基、Xは硫黄原子又は酸素原子を表し、 $R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって、1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) 低級アルケニル基、4) 低級アルキニル基、又は5) 置換もしくは非置換フェニル基で置換された低級アルキル基であるか、あるいは、6) 互いに末端で結合し、隣接する窒素原子と共に含窒素複素単環式基を形成する。) で示されるチアジン (又はオキサジン) 誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる中枢性カルシウム拮抗剤。

【請求項2】  $R^1$  及び  $R^2$  が、1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) シクロアルキル基、4) ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1～2個の基で置換されているもよいフェニル基、5) フェニル基上にハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1～2個の置換基を有しているもよいフェニル低級アルキル基、6) チエニル基又は7) フリル基であり、 $R^3$  及び  $R^4$  は1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) 低級アルケニル基、4) 低級アルキニル基、又は5) フェニル基上にハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1～2個の置換基を有しているもよいフェニル低級アルキル基であるか、あるいは、6) 互いに末端で結合し、隣接する窒素原子と共に、モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基又はピペラジニル基を形成する請求項1記載の中枢性カルシウム拮抗剤。

【請求項3】  $R^1$  及び  $R^2$  のどちらか一方が水素原子、他方が1) 水素原子、2) シクロアルキル基、3) ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1～2個の基で置換されているもよいフェニル基、4) ハロゲノフェニル低級アルキル基、又は5) チエニル基であり、 $R^3$  及び  $R^4$  のどちらか一方が低級アルキル基、他方が水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシフェニル低級アルキル基であるか、あるいは、互いに末端で結合し、隣接する窒素原子と共に、モルホリニル基、ピロリジニル基

又はピペリジル基を形成する請求項2記載の中枢性カルシウム拮抗剤。

【請求項4】 虚血性脳障害、脳神経細胞障害に基づく後遺症、けいれん及び／又はてんかんの治療・予防剤である請求項1、2又は3記載の中枢性カルシウム拮抗剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、中枢性カルシウム拮抗剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、脳組織内で優れたカルシウム拮抗作用を奏する、虚血性脳障害、脳神経細胞障害に基づく後遺症、けいれん及び／又はてんかんの治療・予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 脳内の出血あるいは血栓、塞栓による血流循環障害は、神経細胞活動のエネルギー源であるグルコースや酸素等の不足をもたらし、虚血部位における神経細胞の壊死を生じる。従来、このような虚血性脳障害の治療に際しては、脳血流を増加させて、虚血部位へのグルコース及び酸素等の供給を促す塩酸フルナリジン等が用いられている。一方、近年、虚血による細胞障害にカルシウムが関与しており、神経細胞へのカルシウムの流入を抑制することによって、虚血時の細胞損傷を防止しうる事が明らかにされている (トレンズ イン ファルマコロジカルサイエンス、1989年、第10巻、397頁)。このため、脳の損傷をより効果的に抑制する薬剤として、脳細胞に直接作用するカルシウム拮抗剤の開発が強く望まれている。

【0003】

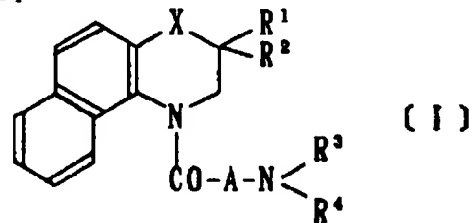
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、脳組織内で優れたカルシウム拮抗作用を示し、かつ安全性の高い、虚血性脳障害、脳神経細胞障害に基づく後遺症、けいれん及び／又はてんかんの治療・予防剤を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は、一般式〔I〕

【0005】

【化2】



【0006】 (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なって、1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) シクロアルキル基、4) 置換もしくは非置換フェニル基、5) 置換もしくは非置換フェニル基で置換された低級アルキル基、又は6) 含硫もしくは含酸素複素単環式基を表し、Aは低級アルキレン基、Xは硫黄原子又は酸素原子を表

し、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一または異なって、1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) 低級アルケニル基、4) 低級アルキニル基、又は5) 置換もしくは非置換フェニル基で置換された低級アルキル基であるか、あるいは、6) 互いに末端で結合し、隣接する窒素原子と共に含窒素複素単環式基を形成する。)で示されるチアジン(又はオキサジン)誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる中枢性カルシウム拮抗剤に関する。本発明の有効成分であるチアジン(又はオキサジン)誘導体及びその薬理的に許容し得る塩は、脳組織内で優れたカルシウム拮抗作用を示し、虚血性脳障害、脳神経細胞障害に基づく後遺症、けいれん及び/又はてんかんに対し優れた治療・予防効果を奏する。

【0007】上記チアジン(又はオキサジン)誘導体〔I〕の具体例としては、 $R^1$ 及び $R^2$ が、1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) シクロアルキル基、4) ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてよいフェニル基、5) フェニル基上にハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル基、6) チエニル基又は7) フリル基であり、 $R^3$ 及び $R^4$ は1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) 低級アルケニル基、4) 低級アルキニル基、又は5) フェニル基上にハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル基であるか、あるいは、6) 互いに末端で結合し、隣接する窒素原子と共に、モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基又はピペラジニル基を形成する化合物があげられる。この場合、置換フェニル基として、より具体的には、例えば、ハロゲノフェニル基、ジハロゲノフェニル基、トリハロゲノメチルフェニル基、低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ジ低級アルコキシフェニル基等があげられる。

【0008】このうち、優れた治療効果を奏する化合物は、一般式〔I〕において、 $R^1$ 及び $R^2$ のどちらか一方が水素原子、他方が1) 水素原子、2) シクロアルキル基、3) ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてよいフェニル基、4) ハロゲノフェニル低級アルキル基、又は5) チエニル基であり、 $R^3$ 及び $R^4$ のどちらか一方が低級アルキル基、他方が水素原子、低級アルキル基又はジ低級アルコキシフェニル低級アルキル基であるか、あるいは、互いに末端で結合し、隣接する窒素原子と共に、モルホリニル基、ピロリジニル基又はピペリジル基を形成する化合物である。

【0009】また、本発明において、低級アルキル基、低級アルキレン基及び低級アルコキシ基の好ましい例としては、炭素数1~6、とりわけ炭素数1~4のもの、

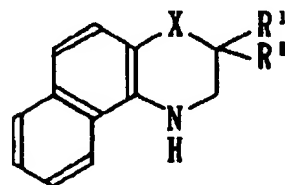
低級アルケニル基及び低級アルキニル基としては、炭素数2~6、とりわけ炭素数2~4のもの、さらにシクロアルキル基としては、炭素数3~8、とりわけ炭素数5~6のものがあげられる。本発明の有効成分であるチアジン(又はオキサジン)誘導体〔I〕は、遊離の形でも又その薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に用いることができる。薬理的に許容し得る塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩もしくは硫酸塩等の無機酸付加塩又はフマル酸塩、シュウ酸塩もしくはマレイン酸塩等の有機酸付加塩等があげられる。

【0010】本発明のチアジン(又はオキサジン)誘導体〔I〕は、ナフトチアジン環もしくはナフトオキサジン環3位の不斉炭素原子に基づく光学異性体及びその混合物をいずれも包含するものである。チアジン(又はオキサジン)誘導体〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法・患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度等により異なるが、通常1日当たり約0.1~100mg/kg、とりわけ、3~30mg/kg程度とするのが好ましい。

【0011】チアジン(又はオキサジン)誘導体〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩は、経口的にも非経口的にも投与することができる。経口投与する場合の剤形は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤の如き固形剤であってもよく、溶液、懸濁液の如き液剤であってもよく、経口投与に適した医薬担体と共に医薬製剤として使用することができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンプン等)又は湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)等慣用のものをいずれも使用できる。一方、非経口投与する場合の剤形は、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて、注射剤や点滴注射剤とするのが好ましい。本発明の有効成分であるチアジン(又はオキサジン)誘導体〔I〕は、一般式〔II〕

【0012】

〔化3〕



〔II〕

【0013】(式中、記号は前記と同一意味を表す。)で示される原料化合物又はその塩と一般式〔III〕

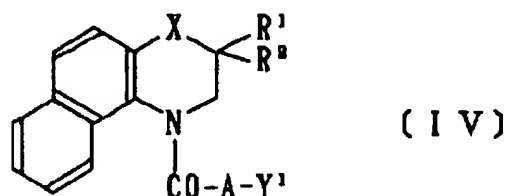
【0014】

〔化4〕

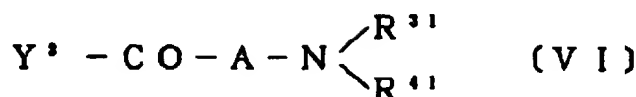


【0015】(式中、 $Y^1$  及び  $Y^2$  は反応性残基を表し、Aは前記と同一意味を表す。)で示されるカルボン化合物とを、塩基の存在下、縮合反応させて一般式

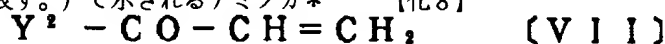
【化5】  
【0016】



【0017】(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

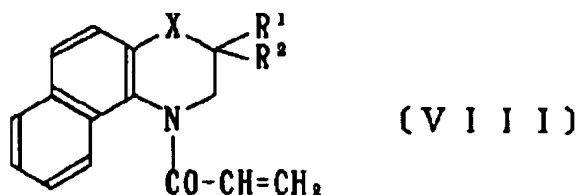


【0021】(式中、 $Y^3$  は反応性残基を表し、 $R^{31}$  及び  $R^{41}$  は同一又は異なって、1) 低級アルキル基、2) 低級アルケニル基、3) 低級アルキニル基、又は4) 置換もしくは非置換フェニル基で置換された低級アルキル基であるか、あるいは、5) 互いに末端で結合し、隣接する窒素原子と共に含窒素複素単環式基を形成し、Aは前記と同一意味を表す。)で示されるアミノカ\*



【0024】(式中、記号は前記と同一意味を表す。)で示されるアクリル酸化合物とを、塩基の存在下、縮合反応させて一般式【V I I I】

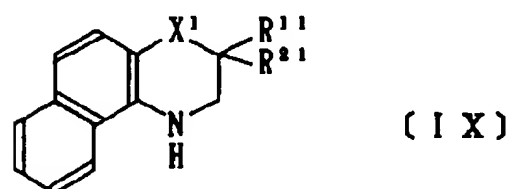
【化9】



【0026】(式中、記号は前記と同一意味を表す。)で示される化合物を製した後、該生成物【V I I I】にアミン化合物【V】又はその塩を、塩基の存在下もしくは非存在下、付加反応させて製造することもできる。

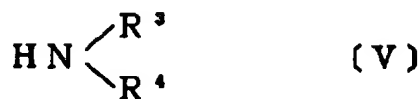
【0027】なお、本発明の原料化合物【I I】のうち、一般式【I X】

【化10】



で示される化合物を製した後、該生成物【I V】と一般式【V】

【化6】  
【0018】



【0019】(式中、記号は前記と同一意味を表す。)で示されるアミン化合物又はその塩とを、塩基の存在下もしくは非存在下、縮合反応させて製造することができる。チアジン(又はオキサジン)誘導体【I】は、原料化合物【I I】又はその塩と一般式【V I】

【化7】  
【0020】

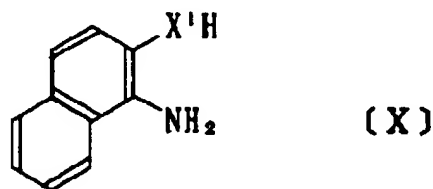
\*ルボン酸化合物又はその塩とを、塩基の存在下、縮合反応させて製造することもできる。

【0022】或いはまた、チアジン(又はオキサジン)誘導体【I】のうちAがエチレン基の化合物は、原料化合物【I I】又はその塩と一般式【V I I】

【化8】

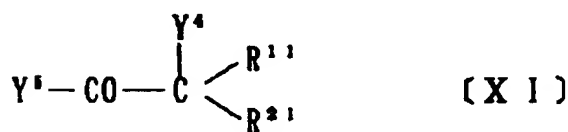
【0029】(式中、 $R^{11}$  及び  $R^{21}$  は同一又は異なって、1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) シクロアルキル基、4) 置換もしくは非置換フェニル基、5) 置換もしくは非置換フェニル基で置換された低級アルキル基、又は6) 含硫もしくは含酸素複素単環式基、 $X^1$  は硫黄原子又は酸素原子を表す。但し、 $R^{11}$  及び  $R^{21}$  が共に水素原子であるとき、 $X^1$  は硫黄原子を表す。)で示される化合物は、例えば、一般式【X】

【化11】



【0031】(式中、記号は前記と同一意味を表す。)で示される化合物と、一般式【X I】

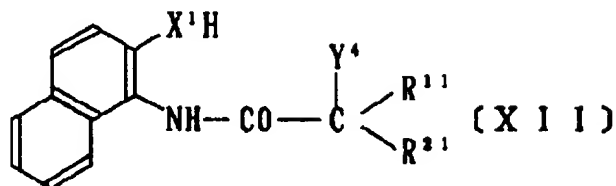
【化12】



【0033】(式中、 $Y^4$  はハロゲン原子、 $Y^5$  はハロ

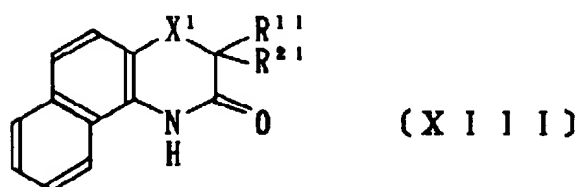
ゲン原子又は低級アルコキシ基を表し、他の記号は前記  
と同一意味を表す。)で示される化合物とを、塩基の存  
在下もしくは非存在下で反応させ、一般式〔X I I〕\*

\*【0034】  
【化13】



【0035】(式中、記号は前記と同一意味を表す。)  
で示される化合物が得られる場合には、さらに塩基の存  
在下に閉環反応させて一般式〔X I I I〕

【0036】  
【化14】



【0037】(式中、記号は前記と同一意味を表す。)  
で示される化合物を得、ついで還元剤の存在下、還元し  
て製造することができる。

【0038】実験例 1

※  
カルシウム流入阻害率(%) =

$$\left( 1 - \frac{\text{被験薬添加群の} \Delta R \text{の平均値}}{\text{対照群の} \Delta R \text{の平均値}} \right) \times 100$$

但し、 $R = 340\text{nm}$  蛍光強度 /  $380\text{nm}$  蛍光強度

【0040】(注)：1-(2-(5'-カルボキシオ  
キサゾール-2'-イル)-6-アミノベンゾフラン-  
5-オキシ)-2-(2'-アミノ-5'-メチルフェ  
ノキシ)-エタン-N, N, N', N'-四酢酸ペンタ  
アセトキシメチルエステル〔商品名：F u r a 2-A

※〔脳シナプトソーム内カルシウム流入阻害作用〕ラット  
大脳皮質から、ザ・ジャーナル・オブ・フィジオロジー  
(1987年、第387巻、第415～423頁)記載  
方法に準じて、脳シナプトソーム懸濁液を調製し、この  
懸濁液に蛍光試薬〔後記(注)参照〕及び被験薬溶液を  
加えた。次いで塩化カリウムを加えて脱分極させた後、  
波長340及び380nmのUVを交互に照射した際の  
500nmの蛍光強度を、細胞内カルシウム測定装置  
(日本分光、CAF-100)を用いて測定した。シナ  
プトソーム内へのカルシウム流入に対する被験薬の阻害  
効果はピーク時の蛍光強度比変化量( $\Delta R$ )から次式に  
より判定した。なお、対照にはジメチルスルホキシドを  
用いた。

【0039】

【数1】

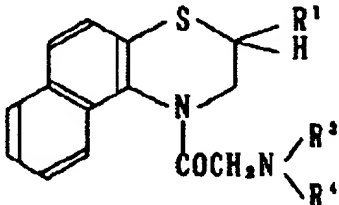


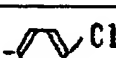
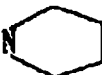



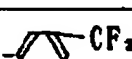
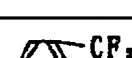
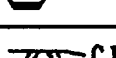


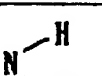
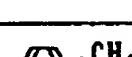
M、同仁研究所製〕

【0041】(結果)被験薬の $10^{-5}$ Mにおけるカル  
シウム流入阻害率を下記第1表に示す。

【0042】

【表1】

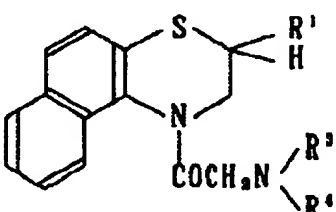

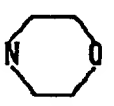



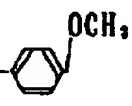

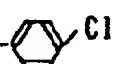
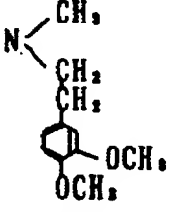



第1表(その1)

			カルシウム 流入阻害率 (%)
R¹	N<math>\begin{smallmatrix} R^3 \\ R^4 \end{smallmatrix}</math>	ナフトチアジン 環3位の 立体配置	
	N(CH₃)₂	R S	69.8
	N(CH₂CH₃)₂	R S	54.2
		R S	44.2
		R S	55.6
	N(CH₂CH₃)₂	R S	54.2
	N(CH₃)₂	R S	59.0
	N(CH₂CH₃)₂	R S	59.9
	N(CH₃)₂	R S	56.2
	N(CH₂CH₃)₂	R S	49.6
		R S	48.0
	N(CH₃)₂	R S	42.2

[0043]

[表2]

第1表(その2)

			カルシウム 流入阻害率 (%)
R¹	N(R³)(R⁴)	ナフトチアジン 環3位の 立体配置	
		R S	43.0
	N(CH₂CH₃)₂	R S	47.3
	N(CH₂CH₃)₂	R S	34.8
	N(CH₂CH₃)₂	R S	38.4
	N(CH₂CH₃)₂	R S	40.3
CH₂- 	N(CH₂CH₃)₂	R S	66.4
		R S	55.2
	N(CH₃)₂	S	55.0
	N(CH₂CH₃)₂	R	54.1
	N(CH₂CH₃)₂	S	57.3

## 【0044】実験例 2

〔シアン化カリウム誘発脳アノキシア保護作用〕マウスに、被験薬を経口投与した。投与1時間後に2.4 mg/kgのシアン化カリウムを尾静脈内投与し、マウスの生存時間(秒)を測定した。対照群と被験薬投与群の平\*

\*均生存時間から次式により生存時間延長率を算出した。

なお、対照には蒸留水を用いた。

【0045】

【数2】

$$\text{生存時間延長率}(\Delta\%) = \left[ \frac{\text{被験薬投与群の平均生存時間}}{\text{対照群の平均生存時間}} - 1 \right] \times 100$$

【0046】(結果)被験薬10 mg/kg投与時の生

存時間延長率を下記第2表に示す。

\* \* 【表3】

第 2 表

			生存時間 延長率 (%)
$R^1$	$N \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$	X	
	$N(CH_3)_2$	S	49.1
	$N(CH_2CH_3)_2$	S	65.4
		S	35.9
	$N(CH_2CH_3)_2$	S	67.9
	$N(CH_3)_2$	S	63.3
	$N(CH_3)_2$	O	31.5
H	$N(CH_3)_2$	O	93.0

1-アミノ-2-ナフタレンチオール27.81gのエタノール500ml溶液に、水素化ホウ素ナトリウム11.35gを室温にて加える。20分間攪拌後、酢酸200mlを滴下し、酢酸ナトリウム24.6gを加える。次いで、 $\alpha$ -ブロモ-4-クロロフェニル酢酸メチルエステル46.8gを滴下し、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩攪拌する。該反応混合物を氷水に加え、析出晶をろ取し、洗浄、乾燥後、テトラヒドロフラン-n-



ヘキサン混液から再結晶して、3-(4-クロロフェニル)-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オン44.45gを結晶として得る。

m. p. 235.5-237.5℃

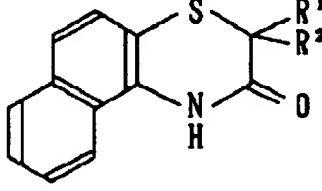


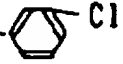
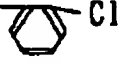
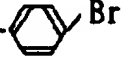


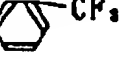

【0051】製造例2~13

\*対応原料化合物を製造例1と同様に処理して下記第3表記載化合物を得る。

【0052】

【表4】

\*  
第3表

製造例 No.			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (℃)
2	H	H	200-201 * <sup>1</sup>
3	H	CH <sub>3</sub>	179.5-181 * <sup>1</sup>
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	182-183 * <sup>2</sup>
5	H		215.5-217.5 * <sup>1</sup>
6	H		227-229 * <sup>1</sup>
7	H		192-194 * <sup>1</sup>
8	H		250-252.5 * <sup>1</sup>
9	H		244-246 * <sup>1</sup>
10	H		251-253 * <sup>1</sup>
11	H		206-208 * <sup>1</sup>
12	H		203.5-206 * <sup>1</sup>
13	H		233-235 * <sup>1</sup>

\*1 : テトラヒドロフラン-ヘキサン混液から再結晶。(以下、同様。)

\*2 : テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル混液から再結晶。

【0053】製造例 14

(1) 1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オン2.15g及び塩化メチレン20mlの混合物に、氷冷下、スルフリルクロリド0.81mlの塩化メチレン10ml溶液を滴下する。室温で

2.5時間攪拌後、析出物をろ取し、洗浄、乾燥して、3-クロロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オン2.14gを粉末として得る。

m. p. 161-163℃(分解)

【0054】(2) 本品2.14g、アニソール1.85g及び塩化メチレン35mlの混合物に、氷冷下、四塩化スズ1.0mlを滴下する。室温で30分間攪拌後、反応液を氷水に加えクロロホルム抽出する。クロロホルム層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン-ヘキサン混液から再結晶して、3-(4-メトキシフェニル)-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オン2.16gを結晶として得る。

\*

\*m. p. 212-213℃

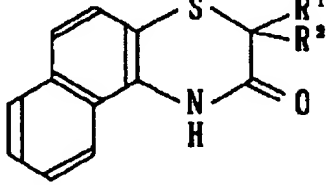


【0055】製造例 15~16

3-クロロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オンと、チオフエン又はフランとを製造例14-(2)と同様に処理して、下記第4表記載の化合物を得る。

【0056】

【表5】

第4表

製造例 No.			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (℃)
15	H		177-180 * <sup>2</sup>
16	H		189-192 * <sup>2</sup>

\* 3 : 酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶。  
(以下、同様。)

【0057】製造例 17

(1) 1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オン5.17g、4-クロロベンズアルデヒド5.62g、ナトリウムメトキシド1.73g及びジメチルホルムアミド80mlの混合物を4.5時間加熱還流する。冷却後、反応液を水に加え、析出晶をろ取し、洗浄、乾燥後、テトラヒドロフラン-ヘキサン混液から再結晶して、3-(4-クロロベンジリデン)-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オン4.28gを結晶として得る。

m. p. 277-279℃

【0058】(2) 本品4.0g、10%パラジウム炭素2.0g、テトラヒドロフラン200ml及びエタノール40mlの混合物を、水素雰囲気下、3時間攪拌する。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶して、3-(4-クロロベンジル)-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オン3.20gを結晶として得る。

m. p. 185-186℃

【0059】製造例 18

1-アミノ-2-ナフトール9.4g、N,N-ジメチルアニリン17.87g及びテトラヒドロフラン160mlの混合物に、氷冷下、α-プロモ-4-クロロフェニルアセチルクロリド18.97gを滴下し、1時間攪

拌する。該反応混合物に酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた油状物をアセトン500mlに溶解し、炭酸カリウム40.8gを加え2時間還流した後、アセトンを留去する。残渣に水を加え析出晶をろ取し、洗浄、乾燥後、テトラヒドロフランから再結晶して、3-(4-クロロフェニル)-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕オキサジン-2(3H)-オン13.29gを結晶として得る。

m. p. 230.5-232℃

【0060】製造例 19

1-アミノ-2-ナフトールとプロモアセチルクロリドとを製造例18と同様に処理して1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕オキサジン-2(3H)-オンを得る。

m. p. 219-220.5℃

(テトラヒドロフランから再結晶)

【0061】製造例 20

3-(4-クロロフェニル)-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン-2(3H)-オン38.45g及び水素化ホウ素ナトリウム22.32gのテトラヒドロフラン1.0リットル溶液に、室温で攪拌下、三フッ化ホウ素エーテル錯塩100mlを滴下し、2時間還流する。冷却後、メタノール200ml、10%塩酸300ml及び濃塩酸150mlを順に加え、4時間還流

する。該反応液に氷水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性とした後、酢酸エチル抽出する。該酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン-n-ヘキサン混液から再結晶して、3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2,1-b〕〔1,4〕チアジン32.3gを結晶として得る。

\*m. p. 185-186. 5℃

【0062】製造例21~38

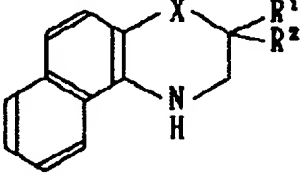










製造例2~19で得た生成物を製造例20と同様に処理して、下記第5表記載の化合物を得る。

【0063】

【表6】

\*




第5表 (その1)

製造例 No.				
	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (℃)
21	S	H	H	102-104 **
22	S	H	CH <sub>3</sub>	95-96.5 **
23	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	125-128 **
24	S	H		165-166 **
25	S	H		164-166 **
26	S	H		135.5-136.5 **
27	S	H		159-160.5 **
28	S	H		203-206 **
29	S	H		174-176 **
30	S	H		180-182 **
31	S	H		137-139 **
32	S	H		156-158 **
33	S	H		198-199 **

【0064】

【表7】

第5表(その2)

34	S	H		122-125 *3
35	S	H		94-97 *4
36	S	H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	112-114 *5
37	O	H		168-170 *1
38	O	H	H	塩酸塩 211-214 *6

\*4 : ヘキサンから再結晶。

\*5 : イソプロピルエーテル-ヘキサン混液から再結晶。

\*6 : エタノールから再結晶。(以下、同様)  
(但し、実施例38の化合物は、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ、第121巻、647頁に記載の化合物。)

#### 【0065】製造例 39

(1) 3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2,1-b〕〔1,4〕チアジン14.09g及びトリエチルアミン13.7gの塩化メチレン300ml懸濁液に、氷冷下クロロアセチルクロリド10.2gを滴下する。室温で1時間攪拌後、該反応液を洗浄、乾燥し、溶媒を留去する。残渣をイソプロピルエーテルで結晶化させて、1-クロロアセチル-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2,1-b〕〔1,4〕チアジン15.45gを結晶として得る。

m. p. 172-174℃

【0066】(2) 本品15.45g及びヨウ化ナトリウム13.6gのテトラヒドロフラン100ml懸濁液に、ジエチルアミン80mlを加える。該混合液を室温で2時間攪拌した後、溶媒及びジエチルアミンを留去し、残渣に酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を

加える。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、濃縮して3-(4-クロロフェニル)-1-(ジエチルアミノ)アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2,1-b〕〔1,4〕チアジン17.0gを油状物として得る。該生成物をエタノールに溶解し、当量のフマル酸を加えた後、析出晶を1%含水アセトンから再結晶して3-(4-クロロフェニル)-1-(ジエチルアミノ)アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2,1-b〕〔1,4〕チアジン・フマル酸塩17.45gを結晶として得る。

m. p. 164.5-166℃(分解)

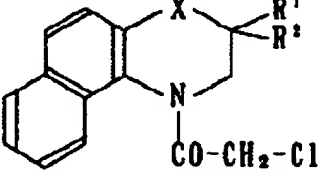






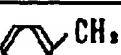
#### 【0067】製造例40~57

(1) 製造例21~38で得た生成物とクロロアセチルクロリドとを製造例39-(1)と同様に処理して、下記第6表記載の化合物を得る。

#### 【0068】

【表8】


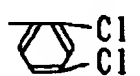
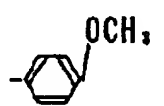



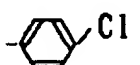
第8表(その1)

製造例 No.				
	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	物 性 値 等
40 (1)	S	H	H	油状物 MASS(m/z):277(M+) IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> :1680
41 (1)	S	H	CH <sub>3</sub>	カラメル MASS(m/z):291(M+) IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> :1675
42 (1)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	カラメル MASS(m/z):305(M+) IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> :1675
43 (1)	S	H		カラメル MASS(m/z):359(M+) IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> :1680
44 (1)	S	H		m. p. 87-89°C *7
45 (1)	S	H		m. p. 156-157.5°C **
46 (1)	S	H		m. p. 139-141°C **
47 (1)	S	H		m. p. 178-180°C **
48 (1)	S	H		m. p. 125-127°C **
49 (1)	S	H		m. p. 133-135°C **

[0069]

[表9]

第6表(その2)

50 (1)	S	H		m. p. 143-145°C **
51 (1)	S	H		m. p. 123-125°C **
52 (1)	S	H		カaramel MASS(m/z): 383(M+) IR $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup> : 1670
53 (1)	S	H		m. p. 96-98°C **
54 (1)	S	H		m. p. 137-139°C **
55 (1)	S	H		m. p. 155-158°C **
56 (1)	O	H		m. p. 132-134°C **
57 (1)	O	H	H	油状物 MASS(m/z): 261(M+) IR $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup> : 1675

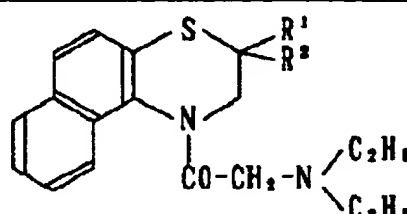







\* 7 : ジエチルエーテル-ヘキサン混液から再結晶。

\* 8 : イソプロピルエーテルから再結晶。

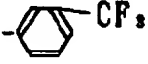




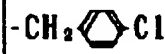
\* 9 : ジエチルエーテルから再結晶。

【0070】(2) 上記(1)で得た生成物と対応ア  
ミン化合物とを製造例39-(2)と同様に処理して、  
下記第7表及び第8表記載の化合物を得る。

【0071】  
【表10】

製 造 例 No.			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	物 性 値 等
40 (2)	H	H	m. p. 170-172 °C (分解) *10
41 (2)	H	CH <sub>3</sub>	m. p. 162-164.5 °C (分解) *10
42 (2)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	粉末 MASS(m/z): 342(M+) IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> : 1720, 1675
43 (2)	H		粉末 MASS(m/z): 396(M+) IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> : 1710, 1675
44 (2)	H		m. p. 139-141 °C (分解) *10
45 (2)	H	 Cl	m. p. 169-171.5 °C (分解) *10
46 (2)	H	 Cl	粉末 MASS(m/z): 424(M+) IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> : 1720, 1680
47 (2)	H	 Br	m. p. 182-184 °C (分解) *10
48 (2)	H	 F	m. p. 145-148 °C *10
49 (2)	H	 CH <sub>3</sub>	m. p. 160-162 °C *10

第7表(その2)

50 (2)	H		粉末 MASS(m/z): 458(M+) IR $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ : 1720.1680
51 (2)	H		粉末 MASS(m/z): 458(M+) IR $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ : 1720.1680
52 (2)	H		m. p. 171-173 °C *10
53 (2)	H		m. p. 119-122 °C *11
54 (2)	H		粉末 MASS(m/z): 380(M+) IR $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ : 1720.1680
55 (2)	H		m. p. 202-204 °C (分解) *12

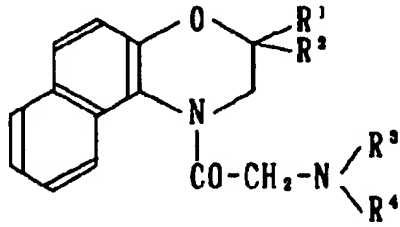

\*10: エタノール-ジエチルエーテル混液から再結晶。(以下、同様)

\*11: イソプロピルアルコール-ジエチルエーテル混液から再結晶。

\*12: メタノール-ジエチルエーテル混液から再結晶。(以下、同様)



第8表

製造例 No.				
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-N $\begin{smallmatrix} R^3 \\ R^4 \end{smallmatrix}$	物 性 値 等
56 (2)	H		N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	シュウ酸塩 m. p. 168-170 °C (分解) <sup>・10</sup>
57 (2)	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	塩酸塩 m. p. 213-215 °C (分解) <sup>・10</sup>

【0074】製造例58～69

\*記第9表記載化合物を得る。

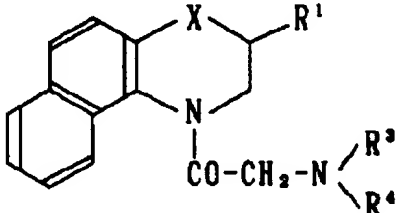


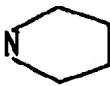
製造例20、21、29～32及び37で得た生成物と

【0075】

対応アミン化合物とを製造例39と同様に処理して、下\*

【表13】




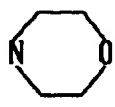

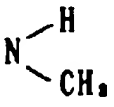

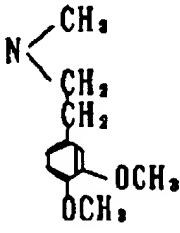

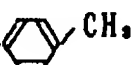
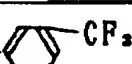


第9表 (その1)

製造例 No.				
	X	R <sup>1</sup>	-N $\begin{smallmatrix} R^3 \\ R^4 \end{smallmatrix}$	物 性 値 等
58	S		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	・シュウ酸塩 m. p. 217-219 °C (分解) <sup>・12</sup>
59	S			m. p. 209-211 °C (分解) <sup>・13</sup>

【0076】

【表14】

第9表(その2)

60	S			m. p. 234-236 °C (分解) <sup>・1,2</sup>
61	S			m. p. 239-240 °C (分解) <sup>・1,2</sup>
62	S			m. p. 238.5-240.5 °C (分解) <sup>・1,2</sup>
63	S			粉末 MASS(m/z): 546(M+) IR $\nu_{max}$ cm <sup>-1</sup> : 1720, 1680
64	S	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m. p. 215-216 °C (分解) <sup>・1,2</sup>
65	S		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m. p. 143-146 °C <sup>・10</sup>
66	S		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m. p. 215-217 °C <sup>・10</sup>
67	S		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m. p. 193-195 °C (分解) <sup>・10</sup>
68	S		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m. p. 151-153 °C <sup>・10</sup>
69	O		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m. p. 226-228 °C (分解) <sup>・1,2</sup>

## \*13: メタノールから再結晶。

## 【0077】製造例70

(1) 3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2,1-b〕〔1,4〕-チアジン 1.18 g、N,N-ジメチルアニリン 1.15 g 及び テトラヒドロフラン 15 ml の混合物に、氷冷下、4-ブロモブチリルクロリド 1.4 g を滴下する。室温で3時間攪拌後、該反応液に酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶して、1-(4-ブロモブタノイル)-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2,1-b〕〔1,4〕-チアジン 1.40 g を結晶として得る。

m. p. 102.5-104 °C

【0078】(2) 本品 1.07 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、20%ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 5 ml を加える。室温で23時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラム (溶媒; クロロホルム: メタノール=30:1) で精製して、3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジメチルアミノ)ブタノイル]-2,3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2,1-b〕〔1,4〕-チアジン 0.75 g を油状物として得る。該生成物をエーテルに溶解し、1当量のシュウ酸を加えて析出物をろ取後、エタノール-ジエチルエーテル混液から再結晶して 3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジメチルア

ミノ)ブタノイル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト  
[2, 1-b] [1, 4]-チアジン・シュウ酸塩0.  
83gを結晶として得る。

m. p. 174. 5-176. 5℃ (分解)

【0079】製造例71

3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-  
ナフト[2, 1-b] [1, 4]-チアジン0.62  
4g、N, N-ジメチルアニリン1.0ml及び塩化メ  
チレン15mlの混合物に、氷冷下、4-(ジメチルア  
ミノ)ブチルクロリド・塩酸塩0.744gの塩化メ  
チレン10ml溶液を滴下する。室温で一晩攪拌後、該  
反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホル  
ム抽出する。洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリ  
カゲルカラムで精製して3-(4-クロロフェニル)-  
1-[4-(ジメチルアミノ)ブタノイル]-2, 3-  
ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b] [1, 4]-チ  
アジン0.77gを油状物として得る。該生成物をエー  
テルに溶解し、1当量のシュウ酸を加えて析出物をろ取  
後、エタノール-ジエチルエーテル混液から再結晶して  
3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジメチルア  
ミノ)ブタノイル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト  
[2, 1-b] [1, 4]-チアジン・シュウ酸塩0.  
78gを結晶として得る。

m. p. 174-176℃ (分解)

【0080】製造例72

3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-  
ナフト[2, 1-b] [1, 4]-チアジンとジメチ  
ルアミノアセチルクロリドとを、製造例71と同様に処  
理して、3-(4-クロロフェニル)-1-(ジメチル  
アミノアセチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト  
[2, 1-b] [1, 4]-チアジン・シュウ酸塩を得  
る。

m. p. 216-218℃ (分解)

(メタノール-ジエチルエーテル混液から再結晶)

【0081】製造例73

3-(4-クロロフェニル)-1-(メチルアミノアセ  
チル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-  
b] [1, 4]-チアジン1.27g、炭酸カリウム  
1.38g及びジメチルホルムアミド10mlの混合物  
に、プロパルギルプロミド0.30mlを加え、室温で  
2時間攪拌する。該反応液を氷水に加え、酢酸エチル抽  
出する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(溶  
媒;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し  
て、3-(4-クロロフェニル)-1-[N-メチル-  
N-(2-プロピニル)アミノアセチル]-2, 3-ジ  
ヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b] [1, 4]-チア  
ジン1.34gをカラメル状物質として得る。該生成物  
をエーテルに溶解し、1当量のシュウ酸を加えて析出物  
をろ取後、エタノール-ジエチルエーテル混液から再結  
晶して3-(4-クロロフェニル)-1-[N-メチル

-N-(2-プロピニル)アミノアセチル]-2, 3-  
ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b] [1, 4]-チ  
アジン・シュウ酸塩1.10gを結晶として得る。

m. p. 194-197℃ (分解)

【0082】製造例74

3-(4-クロロフェニル)-1-(メチルアミノアセ  
チル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-  
b] [1, 4]-チアジンとアリルプロミドとを製造例  
73と同様に処理して、3-(4-クロロフェニル)-  
1-[N-メチル-N-(アリル)アミノアセチル]-  
2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b] [1,  
4]-チアジン・シュウ酸塩を粉末として得る。

MASS (m/z): 424, 422 (M+)

IR<sup>Nujol</sup> ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1720, 16  
70

【0083】製造例75

(1) 3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒド  
ロ-1H-ナフト[2, 1-b] [1, 4]-オキサジ  
ン1.20g、炭酸水素ナトリウム1.36g、塩化メ  
チレン30ml及び水20mlの混合物に、氷冷攪拌  
下、アクリル酸クロリド0.44gの塩化メチレン10  
ml溶液を滴下する。室温にて3時間攪拌後、有機層を  
分離し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をエタノ  
ールから再結晶して、3-(4-クロロフェニル)-1-  
プロペノイル-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト  
[2, 1-b] [1, 4]-オキサジン1.05gを結晶  
として得る。

m. p. 129.5-130.5℃

【0084】(2) 本品1.78gのメタノール20  
ml懸濁液に、17%ジメチルアミン-メタノール溶液  
20mlを加える。室温で30分間攪拌後、溶媒を留去  
して、3-(4-クロロフェニル)-1-[3-(ジメ  
チルアミノ)プロピオニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-  
ナフト[2, 1-b] [1, 4]-オキサジン1.40  
gを油状物として得る。該生成物をエーテルに溶解し、  
当量のシュウ酸を加えて析出物をろ取後、メタノールか  
ら再結晶して3-(4-クロロフェニル)-1-[3-  
(ジメチルアミノ)プロピオニル]-2, 3-ジヒドロ-  
1H-ナフト[2, 1-b] [1, 4]-オキサジン・  
シュウ酸塩1.32gを結晶として得る。

m. p. 212-213℃ (分解)

【0085】製造例76

(1) 3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒド  
ロ-1H-ナフト[2, 1-b] [1, 4]-チアジン  
を製造例75-(1)と同様に処理して、3-(4-クロ  
ロフェニル)-1-プロペノイル-2, 3-ジヒドロ-  
1H-ナフト[2, 1-b] [1, 4]-チアジンを粉  
末として得る。

MASS (m/z): 365 (M+)

IR<sup>Nujol</sup> ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1660, 1

620

【0086】(2) 本品を製造例75-(2)と同様に処理して、3-(4-クロロフェニル)-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピオニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン・シウ酸塩を得る。

m. p. 217-219℃ (分解)

(メタノールから再結晶。)

【0087】製造例77

3-(4-クロロフェニル)-1-プロペノイル-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジンとジエチルアミンとを、製造例75-(2)と同様に処理して、3-(4-クロロフェニル)-1-[3-(ジエチルアミノ)プロピオニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン・シウ酸塩を得る。

m. p. 146-148℃ (分解)

(エタノール-ジエチルエーテルから再結晶。)

【0088】製造例78

(1) (±)-3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン25.0g、(S)-N-(2-ナフトレンスルホニル)プロリルクロリド25.96g及びベンゼン800mlの混合物を60℃で24時間かくはんする。不溶物をろ去し、ろ液に酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥後溶媒を留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)に付し、先に溶出する分画から(R)-3-(4-クロロフェニル)-1-[ (S)-N-(2-ナフトレンスルホニル)プロリル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン11.97gをカラメルとして得る。

MASS (m/z): 600, 598 (M<sup>+</sup>)

IR<sup>neat</sup> ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1680

【0089】また、後に溶出する分画から(S)-3-(4-クロロフェニル)-1-[ (S)-N-(2-ナフトレンスルホニル)プロリル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン12.13gを結晶として得る。

m. p. 204-205℃

【0090】(2) (R)-3-(4-クロロフェニル)-1-[ (S)-N-(2-ナフトレンスルホニル)プロリル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン11.50g、86%水酸化カリウム15.0g及びエタノール-水(10:1)230mlの混合物をアルゴン雰囲気下で1時間加熱還流する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチル抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム)で精製後、酢酸エチルから再結晶して、

(R)-(+)-3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン3.74gを得る。

m. p. 205-206℃

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+121.7° (c=1.0、クロロホルム)

【0091】同様にして、(S)-3-(4-クロロフェニル)-1-[ (S)-N-(2-ナフトレンスルホニル)プロリル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン11.50gから(S)-(-)-3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン3.09gを得る。

m. p. 206-207℃

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-121.1° (c=1.0、クロロホルム)

【0092】(3) (R)-(+)-3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン2.0g及びトリエチルアミン2.1mlの塩化メチレン30ml懸濁液に氷冷下クロロアセチルクロリド1.0mlの塩化メチレン5ml溶液を滴下し、室温で45分間かくはんする。低沸点物を留去後、酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製して、(R)-1-クロロアセチル-3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン2.40gをカラメルとして得る。

【0093】本品1.20g及びヨウ化ナトリウム0.93gの10%ジメチルアミン-テトラヒドロフラン25ml溶液を室温で5.5時間かくはんし、低沸点物を留去する。残査に酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル層を洗浄、乾燥後溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム:メタノール=50:1)で精製して、(R)-(+)-3-(4-クロロフェニル)-1-(ジメチルアミノアセチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン1.15gをカラメルとして得る。

MS (m/z): 398, 396 (M<sup>+</sup>)

シウ酸塩: m. p. 215.5-216.5℃ (分解) (メタノール-エーテル混液から再結晶)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+297.0° (c=1.0、ジメチルホルムアミド)

【0094】同様にして、(S)-(-)-3-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]チアジン0.98gから(S)-(-)-3-(4-クロロフェニル)-1-(ジメチルアミノアセチル)-2, 3-ジヒドロ-1H

ーナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジン1. 19 g  
をカラメルとして得る。

MS (m/z) : 398, 396 (M<sup>+</sup>)

シュウ酸塩: m. p. 215. 5~216. 5℃ (分解)  
(メタノール-エーテル混液から再結晶)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -296. 6° (c=1. 0、ジメチルホルムアミド)

#### 【0095】製造例79

(R) - (+) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジンを製造例78-(3)と同様に処理(但し、ジメチルアミンの代わりにジエチルアミンを用いる)して

(R) - (+) - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (ジエチルアミノアセチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジンを得る。

シュウ酸塩: m. p. 137~140℃ (アセトンから再結晶)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +322. 7° (c=1. 0、メタノール)

【0096】同様にして、(S) - (-) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジンから (S) - (-) - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (ジエチルアミノアセチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕チアジンを得る。

シュウ酸塩: m. p. 138~140. 5℃ (アセトンから再結晶)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -321. 7° (c=1. 0、メタノール)

#### 【0097】

【発明の効果】本発明の有効成分であるチアジン (又は\*

\*オキサジン) 誘導体〔I〕は、脳シナプトソーム内へのカルシウムの流入を阻害するという優れた中枢性カルシウム拮抗作用及び/又は脳血管に対するカルシウム拮抗作用を有し、急性期及び慢性期の脳血流障害に基づく虚血性脳障害、例えば、クモ膜下出血、脳梗塞等の治療・予防に用いることができる。また、チアジン (又はオキサジン) 誘導体〔I〕は、脳実質の中で虚血による障害を最も受けやすく記憶と深い関係を有する海馬CA<sub>1</sub>領域において、神経細胞壊死防御効果を示し、脳神経細胞障害に基づく後遺症、例えば、意識障害 (傾眠、昏迷、意識混濁、昏睡等)、運動麻痺 (片麻痺、パーキンソン症候等)、脳神経症状 (眼症状、排尿障害等)、言語障害 (構音障害、失語症)、感覚障害 (疼痛、しびれ、熱感等)、精神障害 (痴呆、幻覚、妄想、せん妄、乱暴行為、うつ状態、神経症状、徘徊、感情失禁等) 等の予防・治療及び/又は症状の緩和、さらに再発作の予防・症状の増悪、進行の防止に効果的に用いることができる。さらに、チアジン (又はオキサジン) 誘導体〔I〕は、優れた抗けいれん作用を有し、けいれん、てんかん等の治療・予防に用いることができる。

【0098】加えて、チアジン (又はオキサジン) 誘導体〔I〕は、心循環器系に対してほとんど作用を示さないうで脳細胞に直接作用するという特長を有する。また、チアジン (又はオキサジン) 誘導体〔I〕は、毒性が低く、高い安全性を有する。例えば、マウスに、3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (ジメチルアミノアセチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕

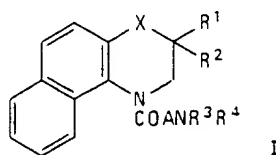
〔1, 4〕チアジン、シュウ酸塩500mg/kgを経口投与した場合、7日間経過しても死亡例は観察されなかった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 31/54	A A M			
// C 07 D 265/34				
279/14		9284-4C		
413/04	3 0 7	8829-4C		
	3 3 3	8829-4C		
417/04	3 0 7	9051-4C		
	3 3 3	9051-4C		

B

AN 1993:662529 ZCAPLUS  
 DN 119:262529  
 TI Naphthoxazines and naphthothiazines as calcium antagonists  
 IN Oozeki, Masakatsu; Kotado, Shinichi; Yasuda, Kosuke; Kudo, Koji; Maeda, Kayoko  
 PA Tanabe Seiyaku Co, Japan  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 21 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 PI JP05194235 A2 930803 Heisei  
 AI 92JP-0226344 920709  
 PRAI 91JP-0276092 910725  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 OS MARPAT 119:262529  
 GI



AB The title compds. I [ $R^1, R^2 = H$ , (un)substituted lower alkyl, cycloalkyl, (un)substituted Ph, etc; A = alkylene group; X = S, O;  $R^3, R^4 = H$ , (un)substituted lower alkyl, alkenyl, etc] as Ca antagonists are prepd. I and salts thereof are effective for the prevention and treatment of cerebral ischemia, symptoms due to cerebral nerve damage, convulsion, and/or epilepsy. For example,  
 3-(4-chlorophenyl)-1-(diethylaminoacetyl)-2,3-dihydro-1H-naphtho[2,1-b][1,4]thiazine was prepd. and its antiepileptic activity was tested with mice.

IT 91872-30-9  
 (reaction of, with (chlorophenyl)naphthothiazine)

RN 91872-30-9 ZCAPLUS

CN L-Proline, 1-(2-naphthalenylsulfonyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

